

Vitamin C in der komplementären Onkologie

Update 2009

Uwe Gröber, Essen

Vitamin C (Ascorbinsäure, Ascorbat) zählt zu den am häufigsten eingesetzten Antioxidanzien in der komplementären Onkologie, insbesondere in Form von Vitamin-C-Infusionen. Aktuelle pharmakologische und pharmakokinetische Erkenntnisse über die parenterale Applikation von Vitamin C sowie internationale Fallbereiche lassen die Vitamin-C-Hochdosisinfusionstherapie in einem neuen Licht erscheinen. Vor allem Krebspatienten mit fortgeschrittener Erkrankung, limitierten therapeutischen Möglichkeiten und schlechter Prognose könnten von einer Vitamin-C-Hochdosisinfusionstherapie profitieren. Die derzeit vorliegenden Erkenntnisse verlangen allerdings nach einer stärkeren klinischen Prüfung bei Tumorpatienten, vor allem in Deutschland.

Oxidativer Stress und Entzündungsprozesse sind nicht nur kausal an der Tumorentstehung beteiligt, sondern beeinflussen auch maßgeblich den Verlauf einer Krebserkrankung. Die hohe Belastung mit reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) ist bei onkologischen Patienten mit einem erhöhten Verbrauch antioxidativ wirkender Vitamine assoziiert [1]. Die Vitamin-C-Konzentration im Plasma ist folglich bei vielen Krebspatienten erniedrigt. Ein Vitamin-C-Mangel findet sich vor allem bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen und kann zum manifesten Skorbut reichen [2]. Auch kann ein bestehendes Vitamin-C-Defizit durch die tumordestruktive Therapie (z. B. Interleukin 2) verstärkt werden [3]. Niedrige Vitamin-C-Plasmaspiegel ($< 11 \mu\text{mol/l}$) sind bei Krebspatienten mit einer erhöhten Entzündungsaktivität (hohe Konzentrationen des C-reaktiven Proteins), schlechtem Ernährungszustand (niedrige Albuminkonzentration) und einer kürzeren Überlebenszeit assoziiert [4].

Vitamin C in der Krebstherapie – a long way to evidence

Vitamin C (Ascorbinsäure, Ascorbat) ist neben Selen eines der am häufigsten eingesetzten Antioxidanzien in der komplementären Onkologie. Die Bedeutung von Vitamin C in der Krebsprävention und die therapeutische Anwendung in der Krebstherapie werden jedoch seit Jahrzehnten sehr emotional diskutiert [5].

Die ersten Hinweise darauf, dass Vitamin C in der Krebstherapie von Nutzen sein könnte, zeigten Arbeiten aus dem Jahre 1974 von Cameron und Campbell [6]. Den internationalen Anstoß zu Überlegungen, Vitamin C hoch dosiert bei

Es stand in der MMP

Mikronährstoffe in der komplementären Onkologie. Med Monatsschr Pharm 2008;31:217–23.

Vitamin C und Immunfunktion. Med Monatsschr Pharm 2009;32:49–54.

Tumorpatienten einzusetzen, gab eine Studie von Linus Pauling. 1976 publizierte Pauling eine klinische Studie mit hoch dosiertem Vitamin C mit 100 Krebspatienten im terminalen Stadium in der Fachzeitschrift Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS). Das Therapieregime bestand in dieser Studie aus einer intravenösen Applikation von 10 g Vitamin C pro Tag über einen Zeitraum von 10 Tagen, an die sich eine regelmäßige orale Supplementierung von täglich 10 g Vitamin C anschloss. Als Kontrollgruppe dienten 1000 vergleichbare Krebspatienten, die keine Vitamin-C-Therapie erhielten. Pauling konnte dabei zeigen, dass die kombinierte intravenöse und orale Applikation von Vitamin C zu einer signifikanten Verlängerung des Überlebens führte [7]. Die durchschnittliche Überlebenszeit in der Vitamin-C-Gruppe (≥ 210 Tage) war 4,2-mal so hoch wie in der Kontrollgruppe (50 Tage) (**Abb. 1**).

Zwei randomisierte Plazebo-kontrollierte Studien wurden an der Mayo-Klinik mit je 150 bzw. 100 Krebspatienten im fortgeschrittenen Stadium, die täglich 10 g Vitamin C oral erhiel-

Apotheker Uwe Gröber, Akademie & Zentrum für Mikronährstoffmedizin, Zweigertstraße 55, 45130 Essen, E-Mail: uwegroeber@gmx.net
Mitglied der Arbeitsgemeinschaften Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS) und des Arbeitskreises komplementäre Verfahren in der Onkologie (AKKOM) der deutschen Krebsgesellschaft

Nur zum persönlichen Gebrauch

© Deutscher Apotheker Verlag

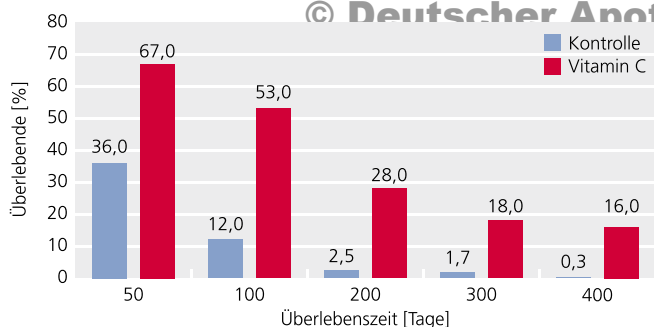


Abb. 1. Einfluss von Vitamin C (initial 10 g/d für 10 Tage i.v., gefolgt von 10 g/d p.o. dauerhaft) auf die Überlebenszeit bei Krebspatienten im terminalen Stadium [6]

ten, durchgeführt. In diesen Studien konnten allerdings die Ergebnisse von Pauling nicht bestätigt werden [7a, 8]. Im Hinblick auf die aktuellen Forschungsergebnisse über die Pharmakokinetik von parenteral appliziertem Vitamin C (Acorbat) darf aber ein entscheidender methodischer Unterschied zwischen den Studien von Pauling und der Mayo-Klinik nicht unerwähnt bleiben. Obwohl in beiden Studien die gleiche Vitamin-C-Dosis (10 g Vitamin C/Tag) eingesetzt wurde, erfolgte in der Studie von Pauling eine Kombination von parenteral und oral appliziertem Vitamin C, wohingegen in den Studien der Mayo-Klinik Vitamin C nur oral gegeben wurde [8]. Aufgrund der degressiven Resorption und der metabolischen Kontrolle in der Gewebeverteilung sind jedoch die erzielbaren Vitamin-C-Blutspiegel durch orale Supplementierung von Vitamin C erheblich limitiert. Beim Menschen und Meerschwein besteht ein sättigbarer Transport. Hohe Vitamin-C-Konzentrationen verringern die Aktivität des Vitamin-C-Transporters und damit die orale Bioverfügbarkeit. Zudem steigt der Vitamin-C-Turnover, so dass bis zu 80% des Vitamin C unverändert mit dem Urin ausgeschieden werden [9]. Nur durch die parenterale Applikation von Vitamin C können zytotoxische Blut- und Gewebespiegel erreicht werden.

Pharmakokinetik

Der aktive Vitamin-C-Transport ist natriumabhängig und folgt einer Sättigungskinetik. Vitamin C wird in niedrigen Dosen im menschlichen Duodenum und im proximalen Jejunum aktiv mithilfe der Transportproteine SVCT1 und SVCT2 (sodium-dependent vitamin C transporter) resorbiert. Bei Einnahme hoher Dosen erfolgt zusätzlich eine passive Aufnahme durch Diffusion. Die oxidierte Form Dehydroascorbinsäure (DHA), die im Stoffwechsel durch Glutathion reversibel reduzierbar ist, passiert die Zellmembran ausschließlich durch erleichterte Diffusion. Insgesamt sinkt die orale Resorptionsquote von Vitamin C mit steigender Einzeldosis, da die Expression des Vitamin-C-Rezeptors in Gegenwart hoher Vitamin-C-Konzentrationen in den Dünndarmzellen reduziert wird. Bei einer oralen Dosis von 180 mg werden etwa 80 bis 90% des Vitamin C resorbiert, bei einer Dosis von 200 mg bei intaktem Gastrointestinaltrakt etwa 90 bis 100%, bei einer Dosis von 1 g etwa 65 bis 75% und bei 12 g nur noch 16%. Der nicht resorbierte Anteil wird von der Dickdarmflora teilweise zu organischen

Säuren und CO₂ abgebaut. Die renale Vitamin-C-Exkretion steigt, wenn der Gesamtkörperpool 1 500 mg übersteigt und der Vitamin-C-Plasmaspiegel die Rückresorptionskapazität der Niere wesentlich überschreitet. Die sogenannte *Nierenschwelle* liegt bei > 1 mg/dl, das heißt, eine renale Ausscheidung erfolgt erst bei Plasmakonzentrationen zwischen 1,2 und 1,8 mg/dl (etwa 70 und 100 µmol/l). Unterhalb dieser Konzentration wird Vitamin C aktiv im proximalen Tubulus Na⁺-abhängig rückresorbiert [9].

Aktuelle pharmakokinetische Untersuchungen zur oralen und parenteralen Vitamin-C-Applikation belegen, dass selbst bei der Einnahme extrem hoher oraler Dosierungen (z. B. 18 g Vitamin C/Tag) nur eine maximale Vitamin-C-Plasmakonzentration (c_{max}) von etwa 220 bis 230 µmol/l erreicht wird (Abb. 2). Demgegenüber wird bei der intravenösen Applikation von 10 g Vitamin C ein c_{max}-Wert um 5 500 µmol/l und bei 50 g Vitamin C (i. v.) von etwa 13 500 µmol/l erreicht [10].

Zytotoxische Wirkung auf Tumorzellen

In-vitro-Studien von Chen und Levine haben gezeigt, dass pharmakologische Konzentrationen von Vitamin C, die zu einem Anstieg der Vitamin-C-Plasmaspiegel auf 1 000 bis 5 000 µmol/l und mehr führen, zytotoxische Effekte auf Tumorzellen ausüben, ohne normale Zellen zu schädigen (Abb. 3) [11, 12]. Um die klinischen Effekte einer intravenösen Vitamin-C-Applikation nachzuahmen, wurden Tumorzellen für eine Stunde mit Vitamin C (0,3–20 mmol/l) inkubiert und danach 18 bis 22 Stunden beobachtet. Die Vitamin-C-Exposition führte bei verschiedenen humanen Krebszellen (z. B. Brustkrebs, Glioblastom, Lymphom) zum Zelltod. Normale Zellen (z. B. Lymphozyten, Fibroblasten, Monozyten) sind unempfindlich auf Vitamin-C-Konzentrationen bis zu 20 mmol/l.

Mechanismen der zytotoxischen Effekte auf Tumorzellen

Wasserstoffperoxid (H₂O₂) spielt als zytotoxischer Mediator im Rahmen der intravenösen Vitamin-C-Hochdosistherapie eine zentrale Rolle. Dabei wirkt Ascorbinsäure, die bei physiologischen pH-Werten als Ascorbat-Anion vorliegt, als Pro-

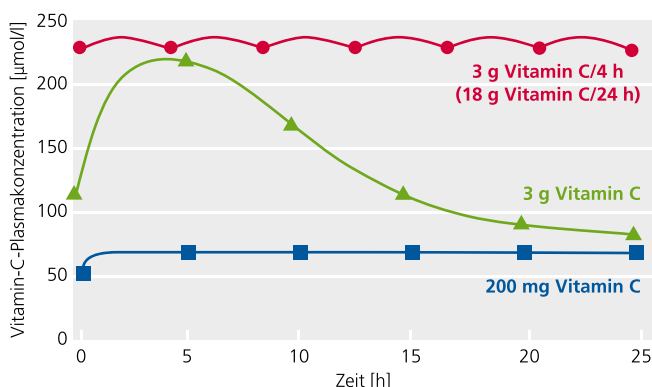


Abb. 2. Vitamin-C-Plasmakonzentrationen bei gesunden Personen nach oraler Applikation von Vitamin C [9]

Nur zum persönlichen Gebrauch

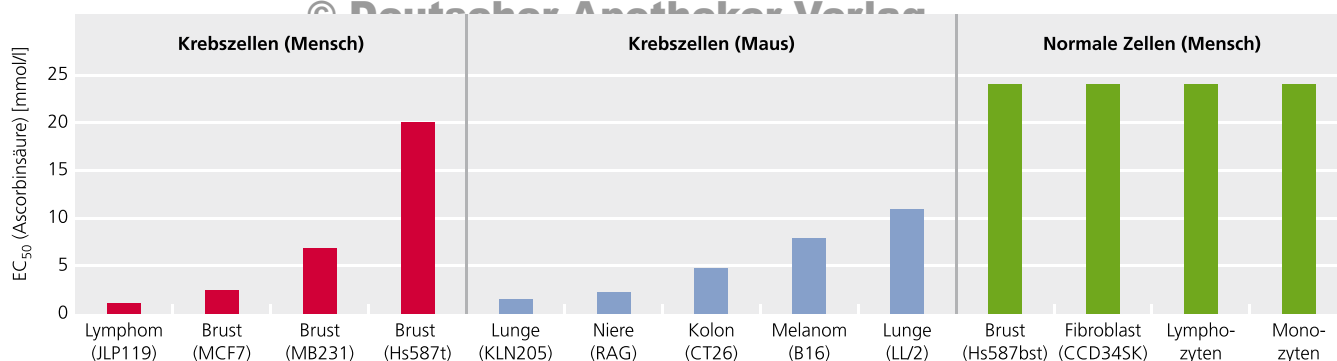


Abb. 3. Effekte pharmakologischer Vitamin-C-Konzentrationen auf maligne und normale Zellen [10]. Erforderliche Vitamin-C-Konzentration zum Abtöten von 50 % der untersuchten Zellen (EC₅₀-Wert) nach 1-stündiger Inkubation.

oxidans und Prodrug von H₂O₂. Ascorbat induziert in pharmakologischer Dosierung die Bildung von zytotoxischem Wasserstoffperoxid, das in der Lage ist, Krebszellen abzutöten, gesunde Zellen aber nicht schädigt (Abb. 4). Entsprechende Belege liegen bereits aus In-vitro-Versuchen mit verschiedenen Tumorzelllinien und gesunden Zellen vor. Solange das Ascorbat-Anion im Blut zirkuliert, wird anscheinend nur wenig Wasserstoffperoxid gebildet und durch die Enzyme Katalase im Plasma und die Glutathion-Peroxidase in den Erythrozyten effizient entgiftet. Erst wenn Ascorbinsäure aus der Blutbahn in den interstitiellen Raum übertritt, kommt es zu einer intensiven Bildung von Wasserstoffperoxid, das dann als zytotoxisches Agens selektiv Krebszellen abtöten kann (Abb. 4) [13]. Tumorzellen reagieren empfindlicher auf oxidativen Stress, da sie schlechter mit antioxidativ wirksamen Schutzenzymen ausgestattet sind. Wahrscheinlich induzieren die Wasserstoffperoxide in Tumorzellen die Apoptose durch DNS-Brüche und mitochondriale Schäden [23]. In einer aktuellen Studie aus dem Jahre 2008 wurde nun die Wirkung von hoch dosiertem parenteral appliziertem Ascorbat auf drei aggressive Tumorarten untersucht. Dabei erhielten Mäuse mit schnell wachsendem Pankreaskarzinom, Ovarialkarzinom oder Glioblastomen bis zu 4 g Vitamin C pro kg Körpergewicht pro Tag intravenös oder intraperito-

neal. Im Vergleich zu den Tieren, die kein Vitamin C erhielten, reduzierte die Vitamin-C-Hochdosisinfusion signifikant das Tumorgewicht und -wachstum beim Ovarialkarzinom (p<0,005), Pankreaskarzinom (p<0,05) und Glioblastom (p<0,001) um 41 bis 53 %. Bei den Glioblastom-tragenden Mäusen konnte darüber hinaus die Metastasenbildung verhindert werden. Die Autoren vermuten, dass eine hoch dosierte Vitamin-C-Infusionstherapie vor allem bei Krebsarten mit schlechter Prognose und begrenzten therapeutischen Möglichkeiten von Nutzen sein kann [12].

Vitamin C und Zytostatika

Im Hinblick auf die Nebenwirkungsrate und tumordestruktive Wirkung von Zytostatika gibt es Hinweise, dass Vitamin C die Wirksamkeit einiger Zytostatika verstärken kann. Die kombinierte Gabe von Doxorubicin (z. B. Adriamycin®) mit einer parenteralen Applikation von Vitamin C (2 g/kg KG, i. v. oder intraperitoneal) konnte im Tierversuch (Maus, Meerschwein) die kardiotoxischen Nebenwirkungen des Anthrazyklins signifikant reduzieren und die Überlebenszeit signifikant erhöhen. Die zytotoxische Wirkung des Anthrazyklins wurde dabei nicht beeinträchtigt [14]. In-vitro-Studien haben zudem gezeigt, dass Vitamin C die zytotoxische Wirkung von antineoplastischen Substanzen wie Cisplatin, Dacarbazin, Doxorubicin, Paclitaxel, Tamoxifen und Fluorouracil (5-FU) verstärkt [15, 16]. Bemerkenswert sind auch Untersuchungen, in denen gezeigt wurde, dass die intraperitoneale Applikation von Vitamin C zusammen mit Vitamin K in der Lage ist, die tumordestruktive Wirkung verschiedener Zytostatika zu potenzieren [17, 18].

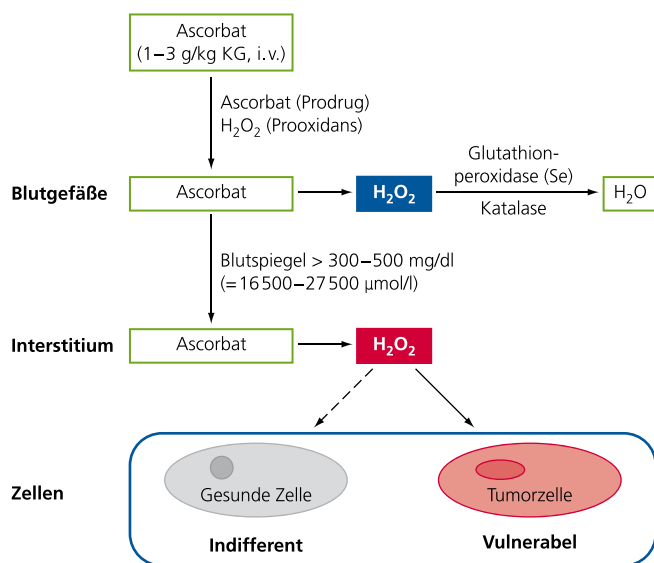


Abb. 4. Modell des selektiven zytotoxischen Effekts von intravenös appliziertem Ascorbat [13]. Ascorbinsäure liegt in gelöster Form im Plasma als Ascorbat-Anion vor. Se: Selen

Vitamin-C-Infusionstherapie: Praktische Hinweise

1. Vor der Vitamin-C-Hochdosisinfusionstherapie ist labor diagnostisch ein Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel auszuschließen (Gefahr der Hämolyse unter Vitamin-C-Infusionen)
2. Die Nierenfunktion sollte regelmäßig kontrolliert werden
3. Die Vitamin-C-Dosierung sollte langsam auftitriert werden (siehe Titrationsschema, Tab. 1)

Nur zum persönlichen Gebrauch

© Deutscher Apotheker Verlag

Durchführung der Vitamin-C-Hochdosisinfusionstherapie

- Anzahl der Infusionen/Woche: 2 Infusionen pro Woche, auch in der Phase der Chemotherapie
- Dosierung pro Infusion: 1 bis 3 g Vitamin C pro kg KG
- Infusionsgeschwindigkeit: 0,5(-1) g Vitamin C/min
- Vitamin-C-Plasmaspiegel: Nach Ausschluss des Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangels wird die Vitamin-C-Dosis sukzessive in den folgenden 2 bis 4 Wochen erhöht bis zum Erreichen von Vitamin-C-Plasmaspiegeln von >300–500 mg/dl (>500 mg/dl gemessen nach Vitamin-C-Infusion von 150 g)
- Wichtig: Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr (z. B. Früchtetee) achten, da durch die hohe Natriumzufuhr (1 000 ml Ringerlactat-Lösung enthalten 8,6 g NaCl) starkes Durstgefühl auftritt. Zur Vorbeugung vaskulärer Spasmen empfiehlt sich zusätzlich die orale Supplementierung von Calcium (z. B. 1 000 mg in 1 Liter Wasser) und die parenterale Applikation von 200 bis 400 mg Magnesium.

Vitamin-C-Infusionen

Eine Verbesserung der tumordestrutiven Therapie bei gleichzeitiger Reduktion der Nebenwirkungsrate durch definierte (hohe) Dosen von Antioxidanzien (oral) in Kombination mit einer Vitamin-C-Hochdosisinfusionstherapie wurde in einer Anwendungsbeobachtung der University of Kansas bei Frauen mit einem fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinom (Stadium IIIc) beschrieben. Die Patientinnen nahmen nach einer Primäroperation adjuvant zur First-Line-Chemotherapie bzw. Konsolidierungstherapie mit Carboplatin und Paclitaxel regelmäßig hoch dosierte diätetische Antioxidanzien ein. Zusätzlich erfolgte nach Ausschluss eines Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangels zweimal wöchentlich eine intravenöse Applikation von Vitamin C (Dosierung: 60 g/Infusion, Zeitraum: 40 Monate), die sich an Wirkkonzentrationen von über 200 mg/dl für Vitamin C im Plasma orientierte. Die Komedikation mit Antioxidanzien in Verbindung mit der parenteralen Applikation von Vitamin C zeigte einen überaus günstigen Effekt auf die tumordestrutiv Effektivität und Nebenwirkungsrate der Chemotherapie (Neurotoxizität und Myelosuppression durch Paclitaxel) sowie auf die Remissionsdauer und die Lebensqualität. Bei den Patientinnen konnten drei Jahre nach Ende der Behandlung keine Rezidive nachgewiesen werden. Der Tumormarker CA(Cancer-Antigen)-125 als diagnostischer Marker für das ektopische Epithel lag im Normalbereich [19].

Kasuistiken

In drei aktuellen Fallberichten, in denen die vom National Cancer Institute der USA erstellten „Best Case Series Guidelines“ zugrunde gelegt wurden, war die langfristige Vitamin-C-Hochdosisinfusionstherapie mit einem außergewöhnlich guten klinischen Verlauf und zum Teil einer kompletten Remission des Primärtumors assoziiert [20].

Tab. 1. Vitamin-C-Titrationschema GL (bei normalem Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Status) [22]

1. Infusion	15 g Vitamin C in 200 ml Ringerlactat-Lsg. über 30 Minuten
2. und 3. Infusion	30 g Vitamin C in 400 ml Ringerlactat-Lsg. über 60 Minuten Zur Vorbeugung vaskulärer Spasmen: a) Infusion mit 200 mg Magnesiumchlorid oder -sulfat ergänzen b) Zusätzlich: 500–1 000 mg Calcium oral (1/2 h vor der Infusion)
4. und 5. Infusion	60 g Vitamin C in 800 ml Ringerlactat-Lsg. Zur Vorbeugung vaskulärer Spasmen: a) Infusion mit 300 mg Magnesiumchlorid oder -sulfat ergänzen b) Zusätzlich: 500–1 000 mg Calcium oral (1/2 h vor Infusion)
6. Infusion	75 g Vitamin C in 1 000 ml Ringerlactat-Lsg. Zur Vorbeugung vaskulärer Spasmen: a) Infusion mit 400 mg Magnesiumchlorid oder -sulfat ergänzen b) Zusätzlich: 500–1 000 mg Calcium oral (1/2 h vor Infusion)
Labor	Labordiagnostische Erfassung der Vitamin-C-Plasmaspiegel: Zielwert >300–500 mg/dl Falls mit der Dosierung von 75 g Vitamin C die angestrebten Plasmaspiegel von >300–500 mg/dl nicht erreicht werden, kann die Dosierung auf 100–150 g Vitamin C/Infusion gesteigert werden
Weitere Infusionen	75–150 g Vitamin C in Ringerlactat-Lsg., 2 x/Woche plus 500–1 000 mg Calcium (p. o.) und 200–400 mg Magnesium (i. v.) Labor: Regelmäßige Überwachung der Vitamin-C-Plasmaspiegel Zielwert: >300–500 mg/dl (Messung am Tag der Infusion)

Patient 1. Eine Patientin (51 Jahre, Diagnose: August 1995) mit Nierenzellkarzinom (Grad III/IV mit Beteiligung der Nierenvene), bei der sechs Monate nach einer Nephrektomie mehrere Lungenmetastasen nachgewiesen wurden, lehnte die konventionelle Therapie ab und entschied sich stattdessen für eine Vitamin-C-Hochdosistherapie (65 g Vitamin C i. v., 2-mal/Woche, Beginn: Oktober 1996, Dauer: 10 Monate). Eine Kontrolluntersuchung ergab nach einem Jahr in der Lunge keinen pathologischen Befund. Fünf Jahre später fand sich ein kleinzelliges Lungenkarzinom (starke Raucherin), das nicht auf Vitamin-C-Infusionen ansprach. Die Patientin verstarb sieben Jahre nach der Diagnosestellung.

Patient 2. Bei diesem Patienten (49 Jahre, Diagnose: 1996) wurde ein Blasenkarzinom (Grad III/III papilläres, muskelinvasives Übergangsepithelkarzinom) mit multiplen Satellitentumoren festgestellt. Nach Resektion des Tumors entschied sich der Patient für eine Vitamin-C-Hochdosisinfusionstherapie (30 g Vitamin C i. v., 2-mal/Woche für 3 Monate, danach 4 Jahre lang 30 g Vitamin C alle 1 bis 2 Monate, unterbrochen von 1- bis 2-monatigen Intervallen mit häufigeren Infusionen). Nach neun Jahren war der Patient bei guter Gesundheit und frei von Metastasen.

Nur zum persönlichen Gebrauch

© Deutscher Apotheker Verlag

Patient 3. Diese Patientin (66 Jahre, Diagnose: Januar 1995) hatte ein diffuses großes B-Zell-Lymphom (Stadium III, 3,5–7 cm transversal, 11 cm craniocaudal, paraspinal Höhe L4–L5) mit axillärer Lymphknotenbeteiligung. Die Patientin stimmte einer 5-wöchigen Bestrahlung, nicht aber einer Chemotherapie zu und entschied sich stattdessen für eine Vitamin-C-Hochdosisinfusionstherapie (15 g Vitamin C i. v., 2-mal/Woche für 2 Monate, gefolgt von 15 g Vitamin C i. v., 1-mal/Woche für 7 Monate, dann 15 g Vitamin C i. v., alle 2 bis 3 Monate für ein Jahr). Die Patientin ist 10 Jahre nach Erstdiagnose beschwerdefrei und ohne Anzeichen einer malignen Erkrankung.

Fazit

Die aktuellen pharmakologischen und pharmakokinetischen Erkenntnisse über die parenterale Applikation von Vitamin C sowie internationale Fallberichte lassen die Vitamin-C-Hochdosisinfusionstherapie in einem neuen Licht erscheinen. Die derzeit vorliegenden Erkenntnisse verlangen nach einer stärkeren klinischen Prüfung bei Tumorpatienten, vor allem in Deutschland. Eigene Erfahrungen in der Betreuung von Krebspatienten mit einer mehrjährigen Vitamin-C-Hochdosisinfusionstherapie (**Tab. 1**) unterstreichen vor allem den positiven Einfluss auf die Lebensqualität und das Immunsystem der Betroffenen [21]. In den USA sind schon verschiedene Studien mit hoch dosierten Vitamin-C-Infusionen in Vorbereitung [23].

Vitamin C in complementary oncology – update 2009

The antioxidant perhaps most widely used in complementary oncology is vitamin C, particularly by intravenous injection. In light of the recent clinical pharmacokinetic findings, the in vitro evidence of anti-tumour mechanisms and some well-documented cases of advanced cancers the role of high-dose intravenous vitamin C therapy in cancer treatment should be reassessed. High dose intravenous vitamin C therapy may have benefits in patients with advanced cancers, and cancers with poor prognosis and limited therapeutic options, but further clinical studies regarding the safety and efficacy of this therapy are necessary, especially in Germany.

Literatur

1. Gröber U. Antioxidants and other micronutrients in complementary oncology. *Breast Care* 2009;4:13–20.
2. Fain O, et al. Survey in patients with cancer. *BMJ* 1998;316:1661–2.
3. Marcus SL, et al. Hypovitaminosis C in patients treated with high-dose interleukin 2 and lymphokin-activated killer cells. *Am J Clin Nutr* 1991;54(Suppl 6):1292S–7S.

4. Mayland CR, et al. Vitamin C deficiency in cancer patients. *Palliat Med* 2005;19:17–20.
5. Golde DW. Vitamin C in cancer. *Integr Cancer Ther* 2003;2:158–9.
6. Cameron E, Campbell A. The orthomolecular treatment of cancer. II. Clinical trial of high-dose ascorbic acid supplements in advanced human cancer. *Chem Biol Interact* 1974;9:285–315.
7. Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976;73:3685–9.
- 7a. Creagan ET, et al. Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. A controlled trial. *N Engl J Med*, 1979;301:687–90.
8. Moertel CG, et al. High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. A randomized double-blind comparison. *N Engl J Med* 1985;312:137–41.
9. Pietrzik K, Golly I, Loew D. *Handbuch Vitamine*. München: Elsevier Verlag, 2008.
10. Padayatty JS, et al. Vitamin C pharmacokinetics: Implications for oral and intravenous use. *Ann Intern Med* 2004;140:533–8.
11. Chen Q, et al. Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: action as prodrug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:13604–9.
12. Chen Q, et al. Pharmacologic doses of ascorbate act as prooxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:11037–8.
13. Gröber U. *Mikronährstoffe: Vitamin C – Aktuell und kompakt*. Dtsch Apoth Ztg 2008;148:104–7.
14. Shimpo K, et al. Ascorbic acid and adriamycin toxicity. *Am J Clin Nutr* 1991;54:1298S–1301S.
15. Kurbacher CM, et al. Ascorbic acid improves the antineoplastic activity of doxorubicin, cisplatin, and paclitaxel in human breast carcinoma cells in vitro. *Cancer Lett* 1996;103:183–9.
16. Prasad KN, et al. Modification of the effect of tamoxifen, cisplatin, DTIC, and interferon- α 2b on human melanoma cells in culture by mixture of vitamins. *Nutr Cancer* 1994;22:233–45.
17. Taper HS, et al. Non-toxic potentiation of cancer chemotherapy by combined C and K3 vitamin pre-treatment. *In J Cancer* 1987;40:575–9.
18. Calderon PB, et al. Potential therapeutic application of the association of vitamins C and K3 in cancer treatment. *Curr Med Chem* 2002;9:2271–85.
19. Drisko JA, et al. The use of antioxidants with first-line chemotherapy in two cases of ovarian cancer. *J Am Coll Nutr* 2003;22:118–23.
20. Padayatty SJ, et al. Intravenously administered vitamin C as cancer therapy: three cases. *CMAJ* 2006;174:937–42.
21. Gröber U. Vitamin-C-Hochdosisinfusionstherapie bei Mammakarzinom. *Dtsch Z Onkol* 2007;39:80–1.
22. Gröber U. *Micronutrients. Metabolic Tuning-Prevention-Therapy*. Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, 2009.
23. Ohno S, et al. High-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy in the treatment of patients with advanced cancer. *Anticancer Res* 2009;29:809–16.